

⑫ 公開特許公報(A) 平2-108

⑤Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 ⑬公開 平成2年(1990)1月5日
A 61 K 31/557 ABL 7375-4C
// C 07 C 405/00 5 0 1 J 7419-4H

審査請求 未請求 請求項の数 11 (全22頁)

⑭発明の名称 眼圧降下剤

⑯特 願 昭63-230469

⑰出 願 昭63(1988)9月14日

優先権主張 ⑱昭62(1987)9月18日 ㉓日本(JP) ㉔特願 昭62-235890

⑳昭62(1987)12月29日 ㉕日本(JP) ㉖特願 昭62-334037

㉗発明者 上野 隆三 兵庫県西宮市南郷町10-27
㉘発明者 上野 隆司 兵庫県西宮市美作町7-29
㉙発明者 小田 富雄 兵庫県伊丹市緑ヶ丘1-116-1-202
㉚出願人 株式会社上野製薬応用 大阪府大阪市東区高麗橋2丁目31番地
研究所
㉛代理人 弁理士 青山 葆 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

眼圧降下剤

2. 特許請求の範囲

1. 13,14-ジヒドロ-15-ケト-プロ
スタグランジン類を有効成分として含有すること
を特徴とする眼圧降下剤。

2. 13,14-ジヒドロ-15-ケト-プロ
スタグランジン類のうちα鎖末端のカルボキシル
基がアルキルエステル体である第1項記載の眼圧
降下剤。

3. 13,14-ジヒドロ-15-ケト-プロ
スタグランジン類のうち20位の炭素にアルキル
基が置換した20-アルキル体である第1項記載
の眼圧降下剤。

4. 有効成分が13,14-ジヒドロ-15-
ケト-プロスタグランジンA類である第1項記載
の眼圧降下剤。

5. 有効成分が13,14-ジヒドロ-15-
ケト-プロスタグランジンB類である第1項記載

の眼圧降下剤。

6. 有効成分が13,14-ジヒドロ-15-
ケト-プロスタグランジンC類である第1項記載
の眼圧降下剤。

7. 有効成分が13,14-ジヒドロ-15-
ケト-プロスタグランジンD類である第1項記載
の眼圧降下剤。

8. 有効成分が13,14-ジヒドロ-15-
ケト-プロスタグランジンE類である第1項記載
の眼圧降下剤。

9. 有効成分が13,14-ジヒドロ-15-
ケト-プロスタグランジンF類である第1項記載
の眼圧降下剤。

10. 有効成分が13,14-ジヒドロ-15-
ケト-プロスタグランジンJ類である第1項記載
の眼圧降下剤。

11. 13,14-ジヒドロ-15-ケト-プロ
スタグランジン類を含有する緑内障治療薬。

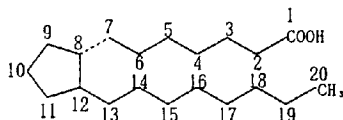
3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は13,14-ジヒドロ-15-ケートー
プロスタグランジン類を含む眼圧降下剤に関する。

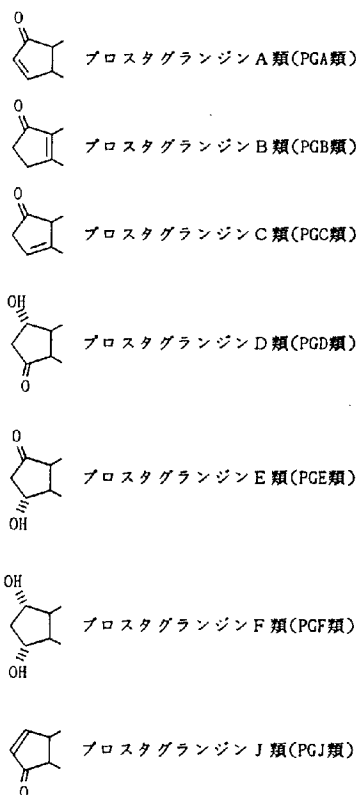
従来技術および課題

プロスタグランジン類(以下、PG類と記す)は
ヒトおよび動物の組織や臓器に含まれる多様な生
理作用を示す一群の脂肪酸に与えられた名称であ
る。PG類は下式で示されるプロスタン酸

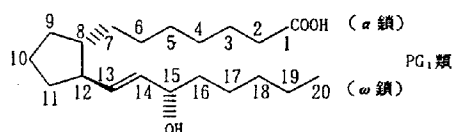


を基本骨格とするが、合成品の中には上記骨格に
修飾を加えたものも含まれる。

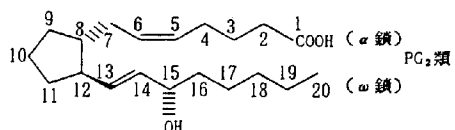
PG類はその五員環構造により、



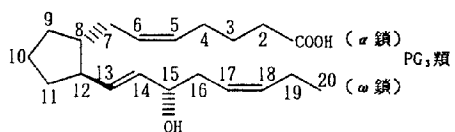
等に分類される。また、5-6位の炭素結合が単
結合であるPG₁類:



と5-6位の炭素が二重結合であるPG₂類:



さらに5-6位の炭素および17-18位の炭素
が各々二重結合であるPG₃類:



とに分類される。

PG類は種々の薬理学的、生理学的作用を有し
ており、例えば血管拡張、起炎作用、血小板凝集

作用、子宮筋収縮作用、腸管収縮作用が挙げられ
るが、PG類は同時に種々の作用を有するがゆえ
に医薬としての使用には問題がある。即ち、1つ
の作用を薬効としてPG類を投与した場合、同時
に他の作用も併せもつために、これら他の作用が
副作用的に発現することが多い。そこでこれまで
のPG類の医薬としての検討は、いかに主薬効と
して期待される作用の発現性を高めるかに主眼が
おかれてきた。しかしながら、これらの検討は未
だ充分ではない。

また、PG類の中で例えばPGA類、PGD類、
PGE類、PGF類などには、眼圧降下作用を有
することが知られている。例えば、特開昭59-
1418号公報にはPGF_{2α}が高い眼圧降下作
用を有することおよび15-ケートーPGF_{2α}が
わずかではあるが同じく眼圧降下作用を有するこ
とが記載され、また、特開昭63-66122号
公報にはPGA、PGBおよびPGCが緑内障の
治療に有効であることが述べられている。しか
しながら、これらのPG類をウサギ等に点眼した場

合には、一過性の眼圧上昇を伴い、また結膜、虹彩に強い充血が認められ、さらに流涙、眼脂、閉眼などの副作用が認められる。従って、PG類を緑内障治療剤あるいは眼圧降下剤として使用することには問題がある。

一方、ヒトまたは動物の代謝物中には、13-14位の炭素が飽和し、15位の炭素がカルボニル基であるPG類の存在が確認されている。これら13,14-ジヒドロ-15-ケート-プロスタグランジン類(以下、13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類)は、対応するPG類が生体内において、酵素による代謝反応によって自然に代謝産生される物質として知られている。これら13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類はPG類が有する種々の生理活性をほとんど示さず、薬理的、生理学的に不活性な代謝物として報告されてきた(アクタ・フィジオリジカ・スカンジナビカ(Acta Physiologica Scandinavica)第66巻、第509頁～、1966)。

しかしながら、本発明者は上記代謝物ならびに

それらの誘導体の薬理活性を評価するうち、上記代謝物であっても、眼圧降下を示すこと、ならびにPG類が示す一過性の眼圧上昇を示さないことを見出した。さらに13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類のカルボン酸をエステル化したもの、あるいはカルボン酸型、塩類、エステル体のいずれにおいても2-3位の炭素が二重結合、あるいは5-6位の炭素が三重結合を有する化合物、3位、6位、16位、17位、19位および/または20位に置換基を有する化合物、9位および/または11位の炭素に水酸基を有する化合物にあっては、水酸基の代わりに低級アルキル基あるいはヒドロキシアルキル基を有する化合物などによって、眼圧降下作用の発現性を増強すること、ならびにこれら13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類においても、PG類が示す一過性の眼圧上昇を示すことなく、眼圧降下作用が発現すること、さらに充血等の副作用も全く認められないが、あるいは極めて軽減されることを見出した。また、これら13,14-ジヒドロ-

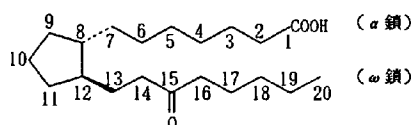
15-ケート-PG類は、腸管や気管、気管支に対するPG類特有の作用も認められないことを見出した。

課題を解決するための手段

本発明は13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類を有効成分とする眼圧降下剤を提供する。

本発明において13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類とは、13-14位の炭素が飽和し、15位の炭素がカルボニル基であるPG類をいう。

本明細書において13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類は以下の命名の仕方によって表記する。即ち、13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類は下記基本骨格:



に基づき、この基本骨格の α 鎖、 ω 鎖および5員環を構成する炭素の番号はこれをそのまま用いる。即ち、基本骨格を構成する炭素の番号はカルボキ-

シル炭素を1とし5員環に向って順に2～7までを α 鎖上の炭素に、8～12までを5員環の炭素に、13～20までを ω 鎖上に付しているが、炭素数が α 鎖上で減少する場合、2位から順次番号を抹消し、 α 鎖上で増加する場合2位の炭素にカルボキシル基(1位)に代わる置換基がついたものとして命名する。炭素数が ω 鎖上で減少する場合、20位から炭素の番号を順次減じ、 ω 鎖上で増加する場合、21番目以後の炭素原子は置換基として命名する。また、立体配置に関しては、特にこたわりのない限り、上記基本骨格の有する立体配置に従うものとする。

また、例えばPGD、PGE、PGFは、9位および/または11位の炭素に水酸基を有する化合物を言うが、本明細書では9位および/または11位の水酸基に代えて他の基を有するものを包括してPG類と称し、その場合、9-デヒドロキシ-9-置換体あるいは11-デヒドロキシ-11-置換体の形で命名する。

本発明において用いられる13,14-ジヒド

ロー15-ケト-PG類は、PG類の13-14位の炭素が飽和し、15位の炭素がカルボニル基を形成していればよく、5-6位の炭素結合が単結合である13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG₁類、二重結合である13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG₂類、5-6位の炭素結合および17-18位の炭素結合がいずれも二重結合である13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG₃類のいずれであってもよい。

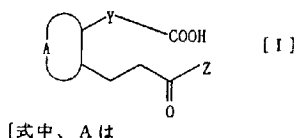
本発明に用いる代表的な13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG類は、例えば、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGA₁類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGA₂類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGA₃類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGB₁類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGB₂類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGB₃類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGC₁類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGC₂類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGC₃類、

13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGD₁類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGD₂類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGD₃類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGE₁類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGE₂類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGE₃類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGF₁類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGF₂類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGF₃類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGJ₁類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGJ₂類あるいは、13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGJ₃類などが挙げられる。

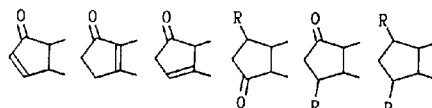
これら13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG類は、PG類が示す一過性の眼圧上昇を示すことなく、強い眼圧降下作用を発現し、なお、かつPG類で見られる結膜、虹彩に強い充血や閉眼、流涙などの副作用も全く認められないかあるいは著しく軽減されているので、これら13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG類は眼圧降下剤として

極めて有効である。またこの様な眼圧降下作用に基づき緑内障治療薬として用いることができる。

本発明において13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG類の眼圧降下作用は、特に一般式：



[式中、Aは



または、



(ただし、Rは水酸基、ヒドロキシアルキル基またはアルキル基を表わす)；

Yは飽和または不飽和の、炭素数が2～6の炭化水素鎖(該炭化水素鎖を構成する炭素の一部は

カルボニル基を形成してよく、また炭化水素鎖は、原子または基によって置換されていてもよい)；

Zは炭素数1～10の飽和または不飽和の鎖状あるいは環状の炭化水素基(該炭化水素基は基または原子によって置換されていてもよい)；をそれぞれ表わす]で表わされるPG類またはその生理学的に許容される塩、あるいはカルボキシル基がエステル化されたものにおいて顕著である。Yが飽和または不飽和の、炭素数が2～6の炭化水素鎖としては、アルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖等の直鎖炭化水素鎖が挙げられ、特に好ましくは炭素数6の炭化水素鎖である。

Yが不飽和炭化水素鎖の例は、例えば2-3位あるいは5-6位の炭素結合が二重結合もしくは三重結合であるPG類が例示される。

Yで示される炭化水素鎖は構成する炭素の一部はカルボニル基を形成していてもよく、その典型的な例は6位の炭素がカルボニル基を形成する6-ケト-PG₁類である。

Yで示される炭化水素鎖は原子または基によ

て置換されていてもよい。その様な原子または基の例はフッ素、塩素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどのアルキル基、水酸基等であり、その典型的な例は3位の炭素にアルキル基を有するPG類である。

Zは炭素数1~10の飽和または不飽和の炭化水素基を示し、該炭化水素基はそれ自体環を形成していてもよく、あるいは、原子または基によって置換されていてもよい。

炭化水素基Zは炭素数3~9の直鎖のものが特に好ましい。炭素数5のものは ω 鎖の炭素数が8である一般的なPG類に該当するものである。従って、前述のごとく、Zで示される炭化水素基の炭素数が6以上のものは、 ω 鎖の20位の炭素の置換基として表現する。(即ちZの炭化水素基の炭素数が7のものは20-エチル-PG類と云う。)

不飽和結合は、Zのいかなる位置にあってもよいが、不飽和結合を有さないものの方が好ましい。Zが環を形成する炭化水素基の例は、 ω 鎖の16位または17位の炭素原子自体を環構成炭素とす

るシクロペンチル基やシクロヘキシル基等がある。

Zで示される炭化水素基は原子または基によって置換されていてもよい。これらの原子または基はフッ素、塩素などのハロゲン原子；メチル、エチル、イソプロピル、イソプロベニルなどのアルキル基；メトキシ、エトキシなどのアルコキシ基；水酸基；フェニル基；フェノキシ基等である。置換する原子または基の位置は限定的ではないが ω 鎖の炭素番号で表わして16位、17位、19位および/または20位が典型的である。特に16位に1または2個の同一または異なる原子、例えばフッ素などのハロゲン原子または置換基、例えばメチル、エチルなどのアルキル基、水酸基、置換基を有することもあるフェニル基、ベンジル基、フェノキシ基あるいは、16位の炭素原子を環の構成員子とするシクロペンチル、シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；17位または19位にメチルなどのアルキル基；20位にメチル、エチル、イソプロピル、イソプロベニルなどのアルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど

のアルコキシ基等を有する化合物が好ましい。

PG類にはPGD、PGE、PGFなど9位および/または11位の炭素に水酸基を有する化合物を含むが、本明細書では、9位および/または11位の水酸基に代えて、ヒドロキシアルキル基またはアルキル基を有する化合物もPG類に包含されたものとして扱う。従って、本発明の13、14-ジヒドロ-15-ケート-PG類には一般式[1]のRが水酸基、ヒドロキシアルキル基またはアルキル基である化合物が含まれる。ヒドロキシアルキル基としてはヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-メチル-1-ヒドロキシエチル基が好ましく、アルキル基としては低級アルキル基、特にメチル基、エチル基等が好ましい。

9位および/または11位の炭素に関するRの立体配置は α 、 β またはそれらの混合物であつてもよい。

本発明PG類は、塩であつてもあるいはカルボキシル基がエステル化されていてもよい。塩とし

ては生理学的に許容し得る塩、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムのごときアルカリ土類金属の塩または生理学的に許容し得るアンモニウム塩、例えばアンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノメチルモノエタノールアミン、トロメタミン、リジン、テトラアルキルアンモニウム塩等であつてもよい。エステルとしては例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、 ι -ブチル、2-エチル-ヘキシルの不飽和結合を有していてもよい直鎖または側鎖を有するアルキルエステル等；例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の脂環式基を有するエステル；例えば、ベンジル、フェニル等の芳香族基を有するエステル(芳香族基は置換基を有していてもよい)；例えば、ヒドロキシエチル、ヒドロキシイソプロピル、ヒドロキシプロピル、ポリヒドロキシエチル、ポリヒドロキシイソプロピル、メトキシエ

チル、エトキシエチル、メトキシイソプロピル等のヒドロキシアシルまたはアルコキシアシルエステル；トリメチルシリル、トリエチルシリル等のアルキルシリルエステル；テトラヒドロピラニルエステルが例示される。

好ましいエステルは例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ヒープチル等の直鎖または側鎖を有する低級アルキルエステル；ベンジルエステル；例えばヒドロキシエチル、ヒドロキシイソプロピル等のヒドロキシアシルエステルである。

本発明における13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類の α 鎖末端のカルボキシル基は、上記のいずれであってもかまわないが、眼圧降下作用の発現性などからみて、エステル体、特に炭素数1~4のアルキルエステルが好ましい。

本発明13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類は上記した化合物の異性体を包含する。これらの異性体の例は、6位のカルボニル基と9位の水酸基間、11位の水酸基と15位のカルボニル

基間のケート-ヘミアセタール互変異性体、あるいは光学異性体、幾何異性体等が例示される。

11位の水酸基と15位のカルボニル基間のケート-ヘミアセタール互変異性体は、特に13,14-ジヒドロ-15-ケート-PGE類において16位に電子吸引性基を、例えばフッ素原子を有する場合に形成され易い。

異性体の混合物、例えばラセミ体、互変異性体のヒドロキシ化合物とヘミアセタールの平衡混合物もそれぞれ単独の場合と同様の効果を示す。

本発明において特に好ましい13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類は5-6位の炭素結合が単結合または二重結合であるものあるいは6位の炭素がカルボニル基を形成するものである。また別の好ましい一群は炭素数が20~24の13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類である。さらにまた別の好ましい一群は16位の炭素にハロゲン原子またはアルキル基が置換した13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類である。さらに19位の炭素にアルキル基を有する炭素数20以

上の13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類である。

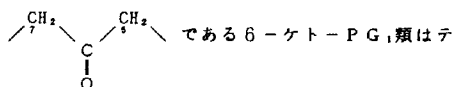
特に20位の炭素に炭素数1~4のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基を有する化合物、即ち、 ω 鎖を延長したもののにおいて、眼圧降下作用の発現性が高く、充血等の副作用もほとんど認められないので好ましい。

即ち、本発明に用いられる13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類においては、その5員環の構造にかかわらず、あるいは二重結合や、その他の置換基の有無にかかわらず、20位の炭素にアルキル基を有するものにおいて特に好結果が得られる。特にアルキル基がエチル基(ω 鎖の直鎖の炭素数が10のもの)において、最も眼圧降下作用が著しく、充血等の副作用が殆んどなく、総合的にみて最も好ましいものが得られる。

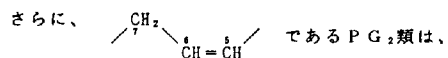
本明細書ではPG類の命名はプロスタノ酸骨格に基づいて行う。これをIUPACに基づいて命名すると、例えばPGE₂は7-[(1R,2R,3R)-3-ヒドロキシ-2-[(E)-(3S)-3-ヒ

ドロキシ-1-オクテニル]-5-オキソシクロペンチル]-ヘプタン酸；PGE₂は(Z)-7-[(1R,2R,3R)-3-ヒドロキシ-2-[(E)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-5-オキソシクロペンチル]-ヘプト-5-エン酸；13,14-ジヒドロ-15-ケート-16R,S-フルオロ-PGE₂は(Z)-7-[(1R,2R,3R)-2-[(4R,S)-4-フルオロ-3-オキソ-1-オクチル]-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロペンチル]-ヘプト-5-エン酸；13,14-ジヒドロ-15-ケート-20-エチル-11-デヒドロキシ-11R-メチル-PGE₂メチルエステルはメチル 7-[(1R,2R,3R)-3-メチル-2-[3-オキソ-1-デシル]-5-オキソシクロペンチル]-ヘプト-5-エノエート；13,14-ジヒドロ-6,15-ジケート-19-メチル-PGE₂エチルエステルはエチル 7-[(1R,2R,3R)-3-ヒドロキシ-2-(7-メチル-3-オキソ-1-オクチル)-5-オキソシクロペンチル]-6-オキ

ソヘブタノエートである。また、PGF_{1α}は7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-{(E)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル}-シクロペンチル]-ヘプタン酸であり；PGF_{2α}は(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-{(E)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル}-シクロペンチル]-5-ヘプト-5-エン酸であり；13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGF_{2α}イソプロピルエステルはイソプロピル (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-(3-オキソ-1-デシル)-シクロペンチル]-ヘプト-5-エノエートであり；13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-メチル-PGF_{2α}メチルエステルはメチル (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-(3-オキソ-1-ノニル)-シクロペンチル]-ヘプト-5-エノエートである。また、他のPG類に関しても同様に命名することができる。



トラヒドロピラニルエーテルをジイソブチルアルミニウムヒドリドなどを用いて還元シラクトールを得、これに(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミドから得たイリドを反応させ、次いでエステル化した後、5-6位の二重結合と9位の水酸基とをNBSまたはヨウ素を用いて環化して、ハロゲン化物を得、これをDBU等を用いて脱ハロゲン化して、6-ケト体を得、ジョーンズ酸化後、保護基を外すことによって得ることができる。



上記テトラヒドロピラニルエーテルを還元してラクトールを得、これに(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミドから得たイリドを反応させてカルボン酸を得、次いでエステル化した後、ジョーンズ酸化し、次いで保護基を外す

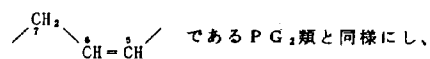
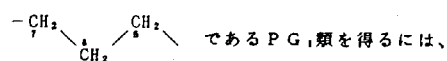
上記本発明13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG類は例えば特願昭63-18326号、特願昭63-18327号、特願昭63-108329号明細書等に記載の方法に従って製造することができる。これらの記載は本明細書の一部とする。

13,14-ジヒドロ-15-ケト体の製造法としては、市販の(-)コリーラクトンを出発原料とし、これをコリンズ酸化してアルデヒドを得、これにジメチル(2-オキソアルキル)ホスホネートアニオンを反応させて、α,β-不飽和ケトンを得、これを還元してケトンを得、該ケトンのカルボニル基をジオールと反応させてケタールとして保護し、次いで脱p-フェニルベンゾイル化によってアルコールを得、この新たに生じた水酸基をジヒドロピランで保護し、テトラヒドロピラニルエーテルとする。これによって、α鎖が13,14-ジヒドロ-15-ケトアルキル基であるPG類の前駆体を得る。

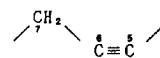
上記テトラヒドロピラニルエーテルを原料として

ことにより得ることができる。

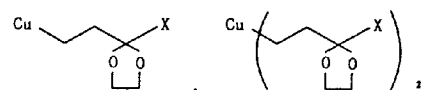
上記テトラヒドロピラニルエーテルを原料として、



得られた化合物の5-6位の二重結合を接触還元し、次いで、保護基を外すことにより得ることができる。5,6および7位の炭化水素鎖



である5,6-デヒドロ-PG₂類の合成は、下に示すようなモノアルキル銅錯体あるいはジアルキル銅錯体



を4R-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オンに1,4-付加して生

じる銅エノレートと6-カルボアルコキシ-1-ヨード-2-ヘキシンあるいはこれの誘導体で捕捉することにより合成し得る。

11位の水酸基の代りにメチル基を有するPG類の製造法としては、11-トシレート体の9位の水酸基をジョーンズ酸化して得られるPGAタイプ化合物に、ジメチル銅錯体を作用させることにより、11-デヒドロキシ-11-メチル-PGEタイプが得られる。あるいはp-フェニルベンゾイル基を脱離後に得られるアルコールをトシレートとし、これをDBU処理して得られる不飽和ラクトンを経ラクトールとし、ウイティヒ反応を用いて α -鎖を導入後、得られるアルコール(9位)を酸化してPGAタイプとし、これへジメチル銅錯体を作用させることにより11-デヒドロキシ-11-メチル-PGEタイプが得られる。これを例えば水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより11-デヒドロキシ-11-メチル-PGFタイプが合成しうる。

11位の水酸基の代わりにヒドロキシメチル基

を有するPG類は、上記で得られたPGAタイプに対してベンゾフェノンを増感剤として用い、メタノールを光付加することにより11-デヒドロキシ-11-ヒドロキシメチル-PGEタイプが合成できる。これを例えば水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより11-デヒドロキシ-11-ヒドロキシメチル-PGFタイプを合成しうる。

16-フルオロ-PG類は、 α, β -不飽和ケトンを得る際にジメチル(3-フルオロ-2-オキソアルキル)ホスホネートアニオンを用いればよく、19-メチル-PG類はジメチル(6-メチル-2-オキソアルキル)ホスホネートアニオンを用いればよい。

本発明において合成法は、これに限定されるものではなく、保護方法、酸化還元法等は適宜適当な手段を採用すればよい。

本発明13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類は動物およびヒト用の薬剤として使用してもよく、通常、全身のあるいは局所的に経口、静脈

内注射、皮下注射、坐剤、点眼剤、眼軟膏などの方法で使用される。投与量は動物、ヒト、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、粉剤、顆粒剤等が含まれる。このような固体組成物においては1つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤や繊維素グルコン酸カルシウムのような崩壊剤、 α, β または γ -シクロデキストリン、ジメチル- α 、ジメチル- β 、トリメチル- β またはヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン等のエーテル化シクロデキストリン、グルコシル、マルトシル-シクロデキストリン等の分枝シクロデキ

ストリン、ホルミル化シクロデキストリン、硫黄含有シクロデキストリン、ミソプロトール、リン脂質のような安定剤を含んでもよい。上記シクロデキストリン類を用いた場合はシクロデキストリン類と包接化合物を形成して安定性が增大する場合がある。また、リン脂質を用いたリポソーム化することにより安定性が增大する場合がある。

錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収され得る物質のカプセル剤としてもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含んでもよく、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノール等を含んでもよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に潤滑剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、風

味剤、芳香剤、防腐剤等を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、1つまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。

本発明による非経口投与のための注射剤としては無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤等であってもよい。

水性の溶液剤、懸濁剤用の希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水およびリンゲル液等がある。

非水性の溶液剤や懸濁剤用の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、ガス滅菌または放射線滅菌によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水また

は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明による点眼剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤等であってもよい。水性の溶液剤、懸濁剤用希釈剤としては蒸留水、生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤用希釈剤としては、食物油、流動パラフィン、鉱物油、プロピレングリコール、p-オクチルドデカノール等がある。さらに涙液と等張にすることを目的として塩化ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化フェドリン、塩化プロカイン、クロラムフェニコール、クエン酸ナトリウム等の等張化剤、pHを一定に保持することを目的としてホウ酸緩衝液、リン酸緩衝液等の緩衝剤を用いることができる。また、亜硫酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、EDTA、プロピレングリコール等の安定剤、グリセリン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー等の粘稠剤、ポリソルベート、マクロゴール、モノステアリン酸アルミニウム等の希釈剤、パラベン、ベンジルアルコール、ソルビ

ン酸等の保存剤あるいはさらに溶解補助剤、賦形剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、加熱滅菌によって無菌化される。点眼剤の調整において特に重要な点は点眼剤のpHとイオン強度であり、用いる活性物質あるいは他の添加剤の種類と量によって最適値に適宜、調整すればよい。

本発明による眼軟膏としては、ワセリン、ゼレン50、プラスチックベース、マクロゴール等を基剤とし、親水性を高めることを目的としてポリソルベート、精製ラノリンなどの界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマーなどのゼリー剤等を含んでもよい。

本発明の眼圧降下剤はこの眼圧降下作用を利用して緑内障治療薬として利用し得る。緑内障治療薬として用いるときは従来のコリン系眼圧降下剤(例えばピロカルピン、縮瞳効果に優れたカルバコール等)、抗コリンエステラーゼ(例えばデメカリウム、D.F.P.、エコチオフェート等)、縮瞳剤

としてサリチル酸フィゾスチグミン、塩酸ピロカルピン等、静注用高浸透圧剤として、マンニトール、グリセリン、イソソルバイド等、点眼剤用防腐剤としてクロロブタノール、ベンズアルコニウムクロリド、プロピルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン等、他の炎症疾患予防および治療に、ペニシリン、サルファ剤、クロラムフェニコール、コルチネゾン、クロルフェニラミン等を配合してもよい。

以下、実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例

13,14-ジヒドロ-15-ケート-20-エチル-PGA₂イソプロピルエステル、13,14-ジヒドロ-15-ケート-20-エチル-PGE₂イソプロピルエステルおよび13,14-ジヒドロ-15-ケート-20-エチル-PGF_{2α}イソプロピルエステルの合成(合成チャートI参照):

(1) 1S-2-オキサ-3-オキソ-6R-(3-オキソ-1-トランス-デセニル)-7R-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシク

ロ [3.3.0] オクタン(3)の合成:

市販の(-)-コリーラクトン(1)(7g)をジクロルメタン中コリンズ酸化し、アルデヒド(2)を得た。これをジメチル(2-オキソノニル)ホスホネート(4.97g)アニオンと反応させ、1S-2-オキサ-3-オキソ-6R-(3,3-エチレンジオキシ-1-トランス-デセニル)-7R-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ[3.3.0]オクタン(3)を得た。

(2) 1S-2-オキサ-3-オキソ-6R-(3-オキソデシル)-7R-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ[3.3.0]オクタン(4)の合成:

不飽和ケトン(3)(7.80g)を酢酸エチル(170ml)中、5% Pd/炭素および水素を用いて還元した。常法処理により得られた生成物(4)を次の反応に用いた。

(3) 1S-2-オキサ-3-オキソ-6R-(3,3-エチレンジオキシ-デシル)-7R-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ[3

.3.0]オクタン(5)の合成:

飽和ケトン(4)を乾燥ベンゼン(150ml)中、エチレングリコールおよびp-トルエンスルホン酸(触媒量)を用いてケタール(5)とした。

(4) 1S-2-オキサ-3-オキソ-6R-(3,3-エチレンジオキシ-デシル)-7R-ヒドロキシ-シス-ビシクロ[3.3.0]オクタン(6)の合成:

ケタール(5)を無水メタノール(150ml)に溶解し、炭酸カリウム(2.73g)を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸を加え中和した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を酢酸エチルで抽出し、希重曹水、食塩水で洗浄後、乾燥した。常法処理により得られた粗生成物をクロマトグラフィーし、アルコール(6)を得た。収量: 3.31g。

(5) ラクトール(7)の合成:

アルコール(6)(0.80g)を-78℃で乾燥トルエン(8ml)中、DIBAL-Hで還元し、ラクトール(7)を得た。

(6) 13,14-ジヒドロ-15,15-エチ

レンジオキシ-20-エチル-PGF₂α(8)の合成:

(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(3.65g)から調整したイリドにラクトール(7)のDMSO溶液を加え、終夜撹拌し、カルボン酸(8)を得た。

(7) 13,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-PGF₂αイソプロピルエステル(9)の合成:

カルボン酸(8)をアセトニトリル中、DBUおよびヨウ化イソプロピルを用いて、13,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-PGF₂αイソプロピルエステル(9)を得た。収量: 0.71g。

(8) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGF₂αイソプロピルエステル(10)の合成:

13,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-PGF₂αイソプロピルエステル(9)(0.71g)を酢酸/THF/水(3

/1/1)に40℃に3時間保った。減圧濃縮して得られた粗生成物をクロマトグラフィーし、13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGF₂αイソプロピルエステル(10)を得た。収量: 0.554g。

(9) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGA₂イソプロピルエステル(12)の合成:

13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGF₂αイソプロピルエステル(10)(0.125g)および塩化p-トルエンスルホン(0.112g)のピリジン溶液(5ml)を0℃に2日間保った。常法処理によりトシレート(11)を得た。

トシレート(11)をアセトン(8ml)中、-25℃でジョーンズ酸化した。常法処理後に得られた粗生成物をクロマトグラフィーし、13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGA₂イソプロピルエステル(2)を得た。収量: 0.060g。

(10) 13,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-11-*tert*-ブチルジメチルシロキシ-PGF₂α イソプロピルエステル(13)の合成:

13,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-PGF₂α イソプロピルエステル(9)(3.051g)をN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)に溶解し、塩化*tert*-ブチルジメチルシリル(1.088g)、イミダゾール(0.49g)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をクロマトグラフィーし、13,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-11-*tert*-ブチルジメチルシロキシ-PGF₂α イソプロピルエステル(13)を得た。収量: 2.641g。

(11) 13,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-11-*tert*-ブチルジメチルシロキシ-PGE₂ イソプロピルエステル(14)の合成:

13,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジ

オキシ-20-エチル-11-*tert*-ブチルジメチルシロキシ-PGF₂α イソプロピルエステル(13)(0.171g)を常法に従い、塩化メチレン中、室温でコリンズ酸化(20当量)した。50分後、反応液に硫酸水素ナトリウム(1.15g)を加え濾過した。濾液を濃縮し、得られた粗生成物をクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル10:1)した。13,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-11-*tert*-ブチルジメチルシロキシ-PGE₂ イソプロピルエステル(14)が得られた。収量: 0.153g(89%)。

(12) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGE₂ イソプロピルエステル(15)の合成:

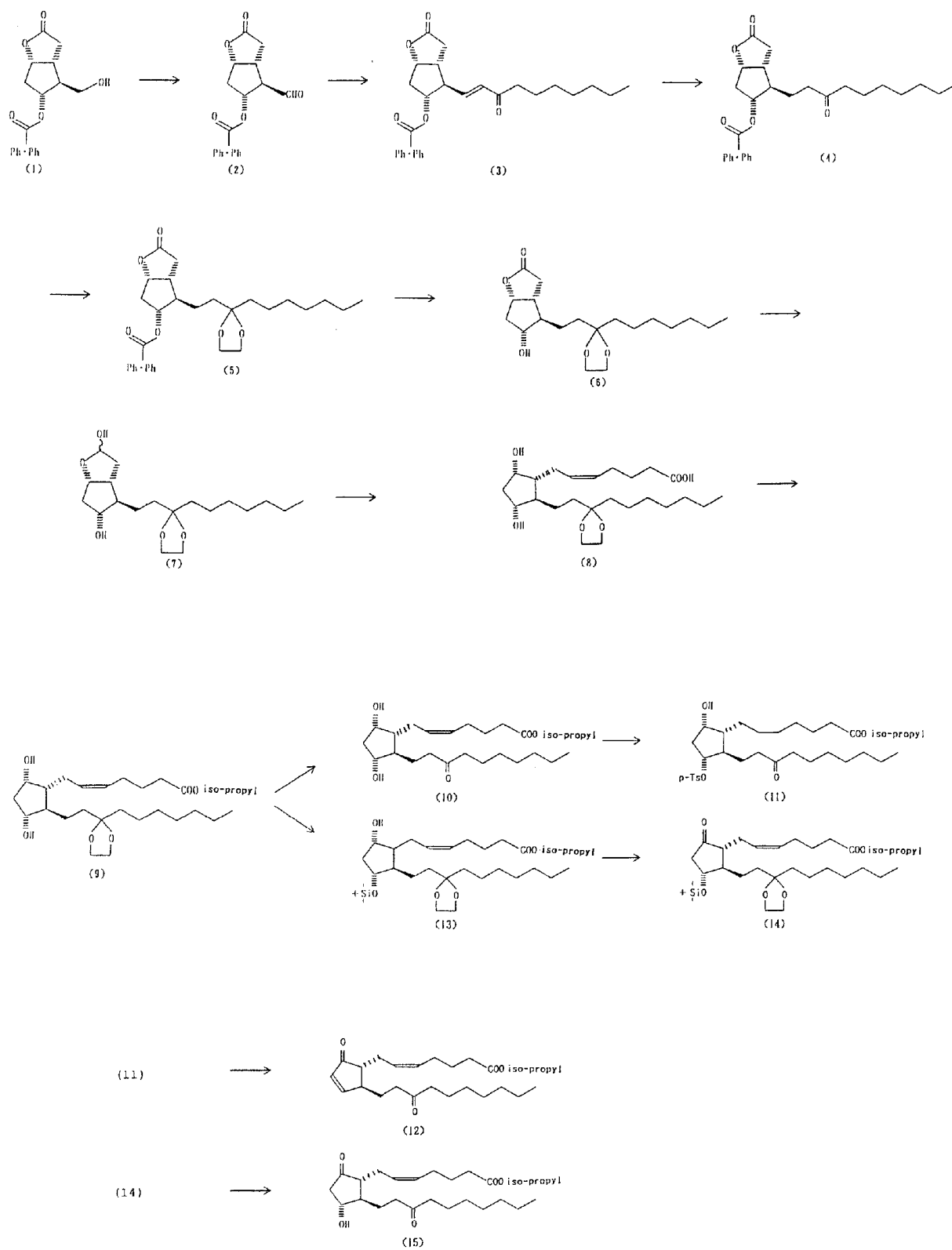
13,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-11-*tert*-ブチルジメチルシロキシ-PGE₂ イソプロピルエステル(14)(0.089g)をアセトニトリルに溶解し、0℃でフッ化水素酸の46%水溶液(1ml)を加え、室温で40分撹拌した。反応液を常法に従い処理

して、得られた粗生成物をクロマトグラフィーし、13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGE₂ イソプロピルエステルを得た。収量: 0.063g(97%)。

¹H NMR: δ 0.86(3H, t, J = 5 Hz), 2.20(6H, d, J = 6.5 Hz), 1.05~2.96(29H, m), 4.01(1H, m), 4.95(1H, hept, J = 6.5 Hz), 5.34(2H, m)。

Mass(EI): m/z 422(M⁺), 404(M⁺ - H₂O), 345(M⁺ - H₂O - i-C₃H₇O)。

合成チャート1



試験例 1

眼圧測定のため、日本白色種雄性ウサギ(体重2.5~3.0 kg)を固定器に固定し、0.4%塩酸オキシプロカインで点眼麻酔したのち、日本アルコン社製空圧平式電子眼圧計を用いて、眼圧を測定した。

被験薬は生理食塩水に懸濁し、その50 μ l(被験薬として25 μ g/eye)を片眼に点眼した。また、もう一方の眼には生理食塩水を点眼した。点眼後、1時間ごとに6時間目まで眼圧を測定した。なお、ウサギは1群6羽とし、被験薬投与後の眼圧値の各時間ごとの平均値を求めた。結果を第1図に示す。

被験薬

(1) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG

E₂; (○.....○)

(2) PGE₂; (●.....●)

以上の結果より、代謝物として知られる13,14-ジヒドロ-15-ケート-PGE₂をはじめとする13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG

類は、眼圧降下作用を有するとともにPGE₂をはじめとするPG類が有する一過性の眼圧上昇を示さないことが認められる。

試験例 2

眼圧測定のため、日本白色種雄性ウサギ(体重2.5~3.0 kg)を固定器に固定し、0.4%塩酸オキシプロカインで点眼麻酔したのち、日本アルコン社製空圧平式電子眼圧計を用いて眼圧を測定した。片眼に生理食塩水に被験薬を懸濁した液を50 μ l点眼し、眼圧を測定し、各々の被験薬の眼圧降下度(%)を求めた。同時に目の充血度合を観察した。結果を表-1に示す。

* 充血度合

- : ほとんどなし

± : ごく弱い充血

+ : 弱い充血

++ : はっきりとした充血

+++ : ひどい充血

表-1(1)

被験薬	濃度 (μ g/eye)	眼圧下降度 (%)	充血度合
(1)	100	22	+
(2)	100	26	+
(3)	100	24	+
(4)	100	30	+
(5)	100	31	-
(6)	100	33	-
(7)	50	23	-
(8)	50	27	-
(9)	100	40	++

被験薬:

(1) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG

A₁メチルエステル

(2) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG

A₁イソプロピルエステル

(3) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG

A₂エチルエステル

(4) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG

A₂イソプロピルエステル

(5) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-20

-エチル-PGA₁メチルエステル

(6) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-20

-エチル-PGA₁イソプロピルエステル

(7) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-20

-エチル-PGA₂メチルエステル

(8) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-20

-エチル-PGA₂イソプロピルエステル

(9) PGA₂

表-1(2)

被験薬	濃度 ($\mu\text{g}/\text{eye}$)	眼圧下降度 (%)	充血度合
(10)	250	7	+
(11)	250	10	+
(12)	250	15	+
(13)	250	20	+
(14)	250	21	-
(15)	250	23	-
(16)	100	18	-
(17)	100	20	-
(18)	250	25	++

被験薬:

- (10) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
B₁メチルエステル
- (11) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
B₂イソプロピルエステル
- (12) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
B₂メチルエステル

- (13) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
B₂イソプロピルエステル
- (14) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGB₁メチルエステル
- (15) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGB₁イソプロピルエステル
- (16) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGB₂メチルエステル
- (17) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGB₂イソプロピルエステル
- (18) PGB₂

表-1(3)

被験薬	濃度 ($\mu\text{g}/\text{eye}$)	眼圧下降度 (%)	充血度合
(19)	250	8	+
(20)	250	11	+
(21)	250	18	+
(22)	250	20	+
(23)	250	20	-
(24)	250	22	-
(25)	100	21	-
(26)	100	25	-
(27)	250	23	++

被験薬:

- (19) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
C₁メチルエステル
- (20) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
C₁イソプロピルエステル
- (21) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
C₂メチルエステル

- (22) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
C₂イソプロピルエステル
- (23) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGC₁メチルエステル
- (24) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGC₁イソプロピルエステル
- (25) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGC₂メチルエステル
- (26) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGC₂イソプロピルエステル
- (27) PGC₂

表-1(4)

被験薬	濃度 ($\mu\text{g}/\text{eye}$)	眼圧下降度 (%)	充血度合
(28)	250	15	±
(29)	250	17	±
(30)	250	20	±
(31)	250	18	±
(32)	250	21	±
(33)	250	25	±
(34)	250	23	±
(35)	100	13	+
(36)	250	28	±
(37)	250	30	±
(38)	250	24	±
(39)	250	28	±
(40)	250	31	±
(41)	100	18	-
(42)	100	20	-
(43)	100	25	-

-メチル-PGD₂メチルエステル

(38)13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-メトキシ-PGD₂

(39)13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-メトキシ-PGD₂n-ブチルエステル

(40)13,14-ジヒドロ-15-ケト-16

-R,S-メチル-20-メトキシ-PGD₂メチルエステル

(41)13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGD₂メチルエステル

(42)13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGD₂エチルエステル

(43)13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGD₂メチルエステル

被験薬;

(28)13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

D₁メチルエステル

(29)13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

D₁エチルエステル

(30)13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

D₂エチルエステル

(31)13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

D₂n-ブチルエステル

(32)13,14-ジヒドロ-15-ケト-5,6

-デヒドロ-PGD₂メチルエステル

(33)13,14-ジヒドロ-15-ケト-5,6

-デヒドロ-9 β -PGD₂

(34)13,14-ジヒドロ-15-ケト-5,6

-デヒドロ-9 β -PGD₂メチルエステル

(35)13,14-ジヒドロ-15-ケト-16

-R,S-フルオロ-PGD₂メチルエステル

(36)13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,

16-ジメチル-PGD₂メチルエステル

(37)13,14-ジヒドロ-15-ケト-19

表-1(5)

被験薬	濃度 ($\mu\text{g}/\text{eye}$)	眼圧下降度 (%)	充血度合
(44)	100	23	-
(45)	100	20	-
(46)	250	28	+++

被験薬;

(44)13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGD₂エチルエステル

(45)13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-メトキシエチル-PGD₂メチルエステル(46)PGD₂

表-1(6)

被験薬	濃度 ($\mu\text{g}/\text{eye}$)	眼圧下降度 (%)	充血度合
(47)	50	30	+
(48)	10	20	+
(49)	10	18	+
(50)	10	23	+
(51)	25	25	±
(52)	25	32	+
(53)	25	18	+
(54)	25	20	+
(55)	25	23	±
(56)	25	16	+
(57)	10	32	+
(58)	10	30	+
(59)	10	31	+
(60)	5	26	+
(61)	10	18	+
(62)	10	21	+

11-デヒドロキシ-11R-ヒドロキシメチル
-PGE₂メチルエステル

(56)13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
E₂

(57)13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
E₂メチルエステル

(58)13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
E₂イソプロピルエステル

(59)13,14-ジヒドロ-15-ケト-Δ²-
PGE₂メチルエステル

(60)13,14-ジヒドロ-15-ケト-16
R,S-フルオロ-PGE₂エチルエステル

(61)13,14-ジヒドロ-15-ケト-3,1
6-ジメチル-PGE₂メチルエステル

(62)13,14-ジヒドロ-15-ケト-16
R,S-ヒドロキシ-PGE₂エチルエステル

被験薬:

(47)13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
E₂エチルエステル

(48)13,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
PGE₂エチルエステル

(49)13,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
PGE₂n-ブチルエステル

(50)±13,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
-PGE₂エチルエステル

(51)13,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
11-デヒドロキシ-11R-メチル-PGE₂
エチルエステル

(52)13,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
16R,S-フルオロ-11-デヒドロキシ-1
1R-メチル-PGE₂エチルエステル

(53)13,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
16,16-ジメチル-PGE₂エチルエステル

(54)13,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
19-メチル-PGE₂メチルエステル

(55)13,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-

表-1(7)

被験薬	濃度 ($\mu\text{g}/\text{eye}$)	眼圧下降度 (%)	充血度合
(63)	10	25	+
(64)	25	21	±
(65)	25	19	±
(66)	25	23	±
(67)	25	20	-
(68)	25	25	-
(69)	10	30	-
(70)	10	31	-
(71)	10	24	-
(72)	10	12	-
(73)	10	32	+++*

* 閉眼および流涙が認められる。

被験薬:

(63)13,14-ジヒドロ-15-ケト-19
-メチル-PGE₂エチルエステル

(64)13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-メトキシ-PGE₂メチルエステル

(65) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-メトキシ- Δ^2 -PGE₂メチルエステル

(66) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16
-ジチメル-20-メトキシ-PGE₂メチルエ
ステル

(67) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGE₂メチルエステル

(68) 13,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
20-メチル-PGE₂エチルエステル

(69) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGE₂メチルエステル

(70) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGE₂エチルエステル

(71) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-n-プロピル-PGE₂メチルエステル

(72) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-11-デヒドロキシ-11R-メチル
-PGE₂メチルエステル

(73) PGE₂

表-1(8)

被験薬	濃 度 (μ g/eye)	眼圧下降度 (%)	充血度合
(74)	100	28	+
(75)	100	22	+
(76)	100	33	+
(77)	100	38	+
(78)	20	25	+
(79)	10	42	±
(80)	100	41	+
(81)	250	21	+
(82)	250	40	+
(83)	100	33	±
(84)	25	17	-
(85)	50	28	-
(86)	50	28	-
(87)	50	25	-
(88)	50	23	-
(89)	250	23	+

被験薬;

(74) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
F_{1 α} エチルエステル

(75) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
F_{2 α} メチルエステル

(76) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
F_{2 α} エチルエステル

(77) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-9 β ,
11 α -PGF_{2 α} メチルエステル

(78) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16
R,S-フルオロ-PGF_{2 α}

(79) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16
R,S-フルオロ-PGF_{2 α} メチルエステル

(80) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16
R,S-フルオロ-11-デヒドロキシ-11R
-メチル-PGF_{2 α} メチルエステル

(81) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,
16-ジメチル-PGF_{2 α} エチルエステル

(82) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-17
S-メチル-PGF_{2 α} エチルエステル

(83) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF_{1 α} メチルエステル

(84) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF_{2 α}

(85) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF_{2 α} メチルエステル

(86) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF_{2 α} エチルエステル

(87) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF_{2 α} イソプロピルエステル

(88) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF_{2 α} n-ブチルエステル

(89) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-メチル-PGF_{2 α} メチルエステル

表-1(9)

被験薬	濃度 ($\mu\text{g}/\text{eye}$)	眼圧下降度 (%)	充血度合
(90)	250	25	±
(91)	250	26	-
(92)	25	43	±
(93)	10	26	±
(94)	250	30	-
(95)	250	18	-
(96)	100	46	+++*
(97)	25	27	+++*
(98)	25	31	+++*

* 閉眼および流涙が認められる。

被験薬:

(90) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-20

-n-プロピル-PGF₂αメチルエステル

(91) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-20

-n-ブチル-PGF₂αメチルエステル

(92) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-20

-エチル-16R,S-フルオロ-PGF₂α

(3) δ: 0.88(3H,t,J=6Hz), 1.25(3H,t,J=7Hz), 1.10~2.75(2H,m), 4.11(2H,q,J=7Hz), 5.37(2H,m), 6.12(1H,dd,J=6Hz,J=2.5Hz), 7.53(1H,dd,J=6Hz,J=3Hz)。

(8) δ: 0.86(3H,t,J=5.5Hz), 1.21(6H,d,J=6Hz), 1.05~2.75(26H,m), 4.96(1H,hept,J=6Hz), 5.37(2H,m), 6.09(1H,dd,J=6Hz,J=2Hz), 7.50(1H,dd,J=6Hz,J=2.5Hz)。

Mass(EI) m/z: 404(M⁺), 345(M⁺-i-C₃H₇O),

(30) δ: 0.89(3H,t,J=6Hz), 1.26(3H,t,J=7Hz), 1.06~2.93(25H,m), 4.13(2H,q,J=7Hz), 4.41(1H,m), 5.47(2H,m)。

(34) δ: 0.89(3H,t,J=6Hz), 1.09~2.96(25H,m), 3.63(3H,s), 4.19(1H,m)。

(93) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-20

-エチル-16R,S-フルオロ-PGF₂αメチルエステル

(94) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-20

-エチル-11-デヒドロキシ-11R-メチル-PGF₂αメチルエステル

(95) 13,14-ジヒドロ-15-ケート-20

-エチル-16R,S-フルオロ-11-デヒドロキシ-11R-メチル-PGF₂αメチルエステル(96) PGF₂α(97) PGF₂αメチルエステル(98) PGF₂αイソプロピルエステル

試験例2で用いた被験薬のn.m.r.およびMassを示す。

¹H NMR: 日立製作所 R-90H

溶媒 重クロロホルム

Mass: 日立製作所 M-80B

EI法: イオン化電圧 70eV

SIMS法: 銀板-グリセリンマトリックス

(35) δ: 0.91(3H,t,J=6Hz), 1.1~2.93(23H,m), 3.64(3H,s), 4.3~4.5(1.5H,m), 4.98(0.5H,dd,J=6Hz), 5.50(2H,m)。

Mass(SIMS) m/z: 385(M⁺+H), 367(M⁺+1-H₂O), 365(M⁺+1-HF)。

(37) δ: 0.86(6H,d,J=7Hz), 0.94~2.90(24H,m), 3.64(3H,s), 4.38(1H,m), 5.43(2H,m)。

Mass(EI) m/z: 380(M⁺), 362(M⁺-H₂O), 331, 234, 222。

(40) δ: 1.05(3H,d,J=7Hz), 0.80~2.83(24H,m), 3.28(3H,s), 3.32(2H,t,J=6Hz), 3.64(3H,s), 4.29~4.47(1H,m), 5.44(2H,m)。

(45) δ: 1.10~2.95(29H,m), 3.30(3H,s), 3.33(2H,t,J=6Hz), 3.66(3H,s), 4.38(1H,m), 5.44(2H,m)。

(55) δ: 0.86(6H,d,J=6Hz), 0.9

8~2.98(26H,m)、2.71(1H,m)、3.63(3H,s)、3.50~3.81(2H,m)。

Mass(EI) m/z: 410(M⁺), 392(M⁺-H₂O)、379、361。

(58) δ: 0.88(3H,t, J=6Hz)、1.22(6H,d, J=6.5Hz)、1.07~3.03(25H,m)、4.03(1H,m)、4.97(1H,hept, J=6.5Hz)、5.37(2H,m)。

(67) δ: 0.87(3H,t, J=6Hz)、1.03~2.84(33H,m)、3.64(3H,s)、3.98(1H,m)。

(68) δ: 0.87(3H,t, J=6Hz)、1.23(3H,t, J=7Hz)、1.03~2.88(29H,m)、4.08(2H,q, J=7Hz)、3.86~4.23(1H,m)。

(69) δ: 0.88(3H,t, J=6Hz)、1.07~2.90(29H,m)、3.64(3H,s)、4.02(1H,m)、5.35(2H,m)。

(70) δ: 0.87(3H,t, J=6Hz)、1.23(3H,t, J=7Hz)、1.07~2.83(29

12(1H,m)、5.10~5.75(5H,m)。

Mass(EI) m/z: 364(M⁺-H₂O)、346。

(85) δ: 0.87(3H,t, J=6Hz)、1.10~2.65(30H,m)、3.63(3H,s)、3.85(1H,m)、4.13(1H,m)、5.38(2H,m)。

Mass(SIMS) m/z: 397(M⁺+1)、379(M⁺+1-H₂O)、361(M⁺+1-2H₂O)、345、330。

(86) δ: 0.87(3H,t, J=6Hz)、1.24(3H,t, J=7Hz)、1.10~2.95(30H,m)、3.85(1H,m)、4.08(2H,q, J=7Hz)、3.93~4.25(1H,m)、5.38(2H,m)。

Mass(EI) m/z: 410(M⁺), 392(M⁺-H₂O)、374。

(87) δ: 0.87(3H,t, J=6Hz)、1.22(6H,d, J=6.5Hz)、1.10~2.75(30H,m)、3.85(1H,m)、4.13(1H,m)、

4.08(2H,q, J=7Hz)、3.79~4.22(1H,m)、5.34(2H,m)。

Mass(EI) m/z: 408、390、345。

(71) δ: 0.87(3H,t, J=5Hz)、1.00~2.83(31H,m)、3.63(3H,s)、3.86~4.15(1H,m)、5.34(2H,m)。

Mass(SIMS) m/z: 409、391、369。

(72) δ: 0.87(3H,t, J=5Hz)、1.11(3H,d, J=6Hz)、1.00~2.60(29H,m)、3.63(3H,s)、5.33(2H,m)。

Mass(EI) m/z: 392、374、361、343。

(83) δ: 0.87(3H,t, J=6Hz)、1.15~2.70(34H,m)、3.63(3H,s)、3.86(1H,m)、4.15(1H,m)。

Mass(EI) m/z: 398(M⁺), 380(M⁺-H₂O)、362、349。

(84) δ: 0.86(3H,t, J=6Hz)、1.15~2.70(28H,m)、3.85(1H,m)、4.

4.95(1H,hept, J=6.5Hz)、5.38(2H,m)。

Mass(EI) m/z: 424(M⁺), 406(M⁺-H₂O)、388、347。

(88) δ: 0.70~1.03(6H,m)、1.10~3.05(34H,m)、3.84(1H,m)、4.03(2H,t, J=6.5Hz)、4.10(1H,m)、5.38(2H,m)。

Mass(EI) m/z: 420(M⁺), 402(M⁺-H₂O)、376、347。

(89) δ: 0.87(3H,t, J=6Hz)、1.15~2.70(28H,m)、3.62(3H,s)、3.83(1H,m)、4.12(1H,m)、5.37(2H,m)。 Mass(SIMS) m/z: 383(M⁺+1)、365(M⁺+1-H₂O)、347。

(90) δ: 0.87(3H,t, J=6Hz)、1.10~2.70(32H,m)、3.63(3H,s)、3.85(1H,m)、4.12(1H,m)、5.38(2H,m)。

(91) δ: 0.87(3H,t, J=6Hz)、1.1

0~2.70(3H,m), 3.63(3H,s), 3.83(1H,m), 4.12(1H,m), 5.38(2H,m)。

(92) δ : 0.87(3H,t, J=6 Hz), 1.10~2.90(2.6H,m), 3.87(1H,m), 4.12(1H,m), 4.43(0.5H,m), 4.50~5.10(3H,brs), 4.99(0.5H,m), 5.38(2H,m)。

Mass(EI) m/z: 400(M⁺), 382(M⁺-H₂O), 362, 344。

(94) δ : 0.87(3H,t, J=5.5 Hz), 1.06(3H,d, J=6 Hz), 1.15~2.55(3.0H,m), 3.63(3H,s), 4.08(1H,m), 5.38(2H,m)。

Mass(EI) m/z: 394(M⁺), 375(M⁺-H₂O), 358, 344。

(95) δ : 0.88(3H,t, J=6 Hz), 1.08(3H,d, J=6 Hz), 1.15~2.75(2.8H,m), 3.63(3H,s), 4.09(1H,m), 4.42(0.5H,m), 4.97(0.5H,m), 5.38

(2H,m)。

Mass(EI) m/z: 412(M⁺), 394(M⁺-H₂O)。

試験例3

眼圧測定のため、日本白色種雌性ウサギ(体重2.5~3.0kg)を固定器に固定し、0.4%塩酸オキシブプロカインで点眼麻酔したのち、日本アルコン社製空圧平式電子眼圧計を用いて、眼圧を測定した。

被験薬は生理食塩水に懸濁し、その50 μ l(被験薬として25 μ g/eye)を片眼に点眼した。また、もう一方の眼には生理食塩水を点眼した。点眼後、0.5時間ごとに2時間目まで眼圧の測定および副作用の観察・評価を行った。なおウサギは1群6羽とし、被験薬投与後の眼圧値(0時間目の眼圧を0とした場合の変化量(mmHg))および副作用の評価点の各時間ごとの平均値を求めた。副作用の評価は以下に示す評価基準に従って行った。

結果を表-2および表-3に示す。

表-2(眼圧変化値;平均 \pm S.E.mmHg)

被験薬	時間(hr)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
1	-1.7 \pm 0.5	-3.5 \pm 1.0	-2.5 \pm 1.4	-1.2 \pm 1.8
4	+4.0 \pm 1.1	+0.8 \pm 1.4	+0.5 \pm 1.0	-0.5 \pm 1.9
2	-2.9 \pm 0.7	-5.4 \pm 1.5	-6.4 \pm 1.1	-6.3 \pm 1.1
5	+5.3 \pm 0.8	+10.3 \pm 0.4	+5.4 \pm 1.4	+0.2 \pm 1.4
3	-2.3 \pm 1.0	-4.3 \pm 1.9	-4.8 \pm 1.1	-4.8 \pm 0.7
6	+2.2 \pm 1.1	+3.8 \pm 2.5	+1.5 \pm 1.9	-1.0 \pm 1.8

表-3(副作用評価点)

被験薬	時間(hr)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
1	2.2 \pm 0.2	2.0 \pm 0.3	1.5 \pm 0.2	1.2 \pm 0.4
4	3.2 \pm 0.4	3.0 \pm 0.6	2.8 \pm 0.5	2.5 \pm 0.3
2	2.8 \pm 0.3	3.1 \pm 0.3	2.7 \pm 0.4	2.2 \pm 0.5
5	5.0 \pm 0.0	5.2 \pm 0.2	5.0 \pm 0.0	4.8 \pm 0.2
3	2.0 \pm 0.4	2.3 \pm 0.6	2.0 \pm 0.5	1.7 \pm 0.7
6	5.0 \pm 0.0	5.2 \pm 0.2	5.3 \pm 0.2	5.3 \pm 0.3

副作用(眼反応)の評価基準

部位	眼反応の程度	評価点
I 角膜	(A)混濁の程度(最も濃い領域を判定する)	
	透明、混濁なし	0
	散在性および慢性的の混濁、虹彩ははっきり認める	1
	半透明で容易に識別可能、虹彩はやや不明瞭	2
	乳濁、虹彩紋理認めず、瞳孔の大きさをやっと認める	3
	白濁、虹彩は認めない	4
	(B)該当する角膜混濁部の面積	
	0~1/4	1
	1/4~1/2	2
	1/2~3/4	3
	3/4~4/4	4
II 虹彩	(A)正常	0
	正常以上のひだ、うっ血、腫脹、角膜周囲充血(いずれか1つ、または組合せ)、多少共対光反応あり	1
	対光反応なし、出血、著しい組織破壊(いずれか1つ)	2
III 結膜	(A)発赤(眼瞼結膜および球結膜)	
	血管は正常	0
	正常より明らかに血管は充血	1
	び慢性、深紅色で個々の血管は識別しにくい	2
	び慢性の牛肉様の赤色	3

副作用の(眼反応)の評価基準

部 位	眼反応の程度	評点
(B)浮腫	腫脹なし	0
	正常より幾分腫脹(瞬膜を含む)	1
	明らかな腫脹、眼瞼が少し外反	2
	腫脹、眼瞼が半分閉じる	3
	腫脹、眼瞼が半分以上閉じる	4
(C)分泌物	分泌物認められない	0
	正常より少し多い	1
	分泌物があり、眼瞼とそのすぐ 近くの毛を濡らしている	2
	分泌物があり、眼瞼の毛の周囲 のかなりの部分を濡らしている	3

$$\text{角膜(I)} = A \times B \times 5$$

$$\text{虹彩(II)} = A \times 5$$

$$\text{結膜(III)} = (A + B + C) \times 2$$

$$\text{合計評点} = \text{I} + \text{II} + \text{III}$$

GF₂類をはじめとする13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-アルキルPG類は、PGF₂類をはじめとするPG類と比較して、著しく軽減されており、ほとんど認められない。

試験例4

眼圧測定のため、日本白色種雄性ウサギ(体重2.5~3.0kg)を固定器に固定し、0.4%塩酸オキシプロカインで点眼麻酔したのち、日本アルコン社製空圧平式電子眼圧計を用いて、眼圧を測定した。

被験薬は生理食塩水に懸濁し、その50μl(被験薬として25μg/eye)を片目に点眼した。また、もう一方の眼には生理食塩水を点眼した。点眼後、1時間ごとに4時間目まで眼圧の測定を行った。なお、ウサギは1群6羽とし、各時間の平均値(mmHg)を求め、さらに、0時間時の眼圧に対する変化率(%)を求めた。

結果を表-4に示す。

被験薬:

1. 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGF₂α

2. 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGF₂αメチルエステル

3. 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGF₂αイソプロピルエステル

4. PGF₂α

5. PGF₂αメチルエステル

6. PGF₂αイソプロピルエステル

以上の結果より、13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGF₂類をはじめとする13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-アルキルPG類は、PGF₂類をはじめとするPG類に認められる一過性の眼圧上昇を示すことなく、眼圧降下作用を発現する。この眼圧降下作用はカルボン酸体よりもエステル体の方が強く発現する傾向が認められる。また、副作用に関しても13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-P

表-4

被験薬	時間(Hr)				
	0	1	2	3	4
1	21.3±3.6 ¹⁾	29.3±3.5 (+37.6) ²⁾	22.0±3.4 (+3.3)	19.8±1.5 (-7.0)	18.5±1.9 (-13.1)
2	17.7±1.5	14.3±1.5 (-19.2)	12.7±3.2 (-28.2)	12.3±2.9 (-30.5)	14.3±3.8 (-19.2)

1)眼圧値±S.E.(mmHg)

2)眼圧変化率(%)

被験薬

1: PGE₂

2: 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGE₂イソプロピルエステル

発明の効果

本発明における13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG類は、点眼、眼軟膏、静脈注射、経口投与などの抹消投与によって眼圧降下作用を有する。また、13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG類の眼圧降下作用は、PG類に見られる一過性の眼圧上昇を示さない。さらに13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG類はPG類に見られる

紅彩、結膜の充血、浮腫、流涙、眼脂、閉眼などの副作用が認められないが、あるいは著しく軽減されている。

従って、本発明における13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類は、緑内障に伴う眼圧上昇あるいは高血圧症に伴う眼圧上昇など種々の要因により上昇した眼圧を降下させる薬剤あるいは上記眼圧上昇を予防するための薬剤として有用である。

4. 図面の簡単な説明

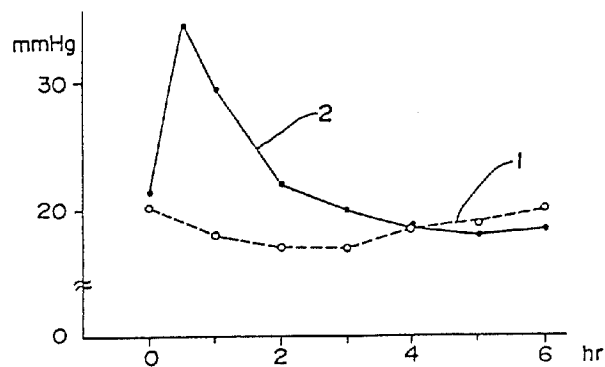
第1図はプロスタグランジンE₂類をウサギに投与したときの経時的眼圧変化を示すグラフである。図中、

(1):13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG E₂

(2)PGE₂

を投与したときの眼圧変化を示す。

第1図



特許出願人 株式会社 上野製薬応用研究所

代理人 弁理士 青山 薫 ほか2名